

GENETIC TESTING REPORT

肿瘤{{ c.item }}基因检测报告

为更精准的治疗！

**Contents**

**目录**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **基本信息** | 基本信息 |  |
| **检测结果** | 1. 检查内容与结果概览 2. 特殊说明与进一步检测建议 3. 检测结果详表 |
| **附录** | 1. 检测方法和局限性 2. 基因检测范围 3. 相关基因解读 4. 样本基因变异的临床用药信息 |
|  |  |

**广州迈景基因医学检验实验室**

地址：广州国际生物岛螺旋四路9号4栋五层A501单元

电话：020-89637656 邮编：510300

邮箱：Market@maijinggene.com



**基本信息**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名：** | {{ p.name }} | **性别：** | {{ p.gender }} | | **年龄：** | {{ p.age }} |
| **患者ID：** | {{ p.ID\_number }} | **民族：** | {{ p.nation }} | | **籍贯：** | {{ p.origo }} |
| **家族史：** | {{ fm }} | **用药史：** | {{ mdhistory }} | | |  |
| **临床诊断：** | {{ s.diagnosis }} | **病理诊断：** | {{ s.pathological }} | | | |
| **送检单位：** | {{ s.hosptial }} | **送检科室：** | {{ s.room }} | | **送检医生：** | {{ s.doctor }} |
| **样本病理号:** | {{ s.pnumber }} | **采样方式：** | {{ s.mth }} | | **采样时间：** | {{ s.Tytime }} |
| **样本ID：** | {{ s.req\_mg }} | **样本类型：** | {{ s.sample\_type }} | | **收样时间：** | {{ s.recive\_room\_date }} |
| **样本来源：** | {{ s.Sour }} | **样本肿瘤细胞比例：** | | {{ sp.cell\_content }} | | |
| **检测项目：** | {{ c.item }}基因检测 |  | | |  |  |

\*本报告中的病理诊断、临床诊断信息由受检者送检时提供，非检测结果。本报告不对这些信息的准确性负责。

****

## 检测内容与结果概览

本项目用于检测肿瘤患者经福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）组织标本中靶向治疗相关12个基因（AKT1、ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、KRAS、MAP2K1、MET、NRAS、PIK3CA、RET、ROS1）的变异，详情见附录A。下表提供检测到的有明确临床意义或潜在临床意义的变异及相关注释。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **临床意义级别** | **基因** | **变异** | **丰度** | **常用突变名称** | **靶向药物** |
| {%tr if mutation %} | | | | | |
| {%tr for row in mutation %} | | | | | |
| {%tr for okr in row.okrs %} | | | | | |
| {% vm %}{{ row.grade }} | {% vm %}{{ row.gene }} | {% vm %}{{ row.mu\_name }} | {% vm %}{{ row.mu\_af }} | {% vm %}{{ row.mu\_name\_usual }} | {{ okr }} |
| {%tr endfor %} | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | |
| {%tr else %} | | | | | |
| 未检测到该样本的体细胞变异 | | | | | |
| {%tr endif %} | | | | | |

注：1. 临床意义级别：根据ASCO和CAP指南[PMID: 27993330]，I类变异包括具有A或B级证据的变异， II类变异包括具有C或D级证据的变异。A级（政府机构批准，或来自于专业临床指南），B级（较大规模的临床研究证实，且取得临床专家共识），C级（在其他癌种中的A级证据、或者已作为临床试验的筛选入组标准、或者有多个小型研究支持），D级（临床前研究、或者是病例报道支持）。2. 基因变异的命名参考HGVS建议规则，拷贝数变异（包括基因扩增和基因缺失）命名参考ISCN规则，人类参考基因组版本为HG19。3. 基因变异所对应的靶向药物敏感性来源于迈景基因内部数据库MGDB，赛默飞世尔的Oncomine数据库，同时参考NCCN指南、OncoKB [PMID: 28890946]，CIVIC数据库[PMID: 28138153]等公共数据库内容，注释结果仅供临床参考。4.丰度：即变异的丰度，其中碱基替换（SNV/MNV）、小片段插入缺失(indel)的丰度为突变频率，显示为百分比，基因融合的丰度为RNA融合的reads数，显示为多少条，拷贝数变异丰度为检出拷贝数/正常细胞拷贝数，比如8x/2x。

****

## 特殊说明与进一步检测建议

**无。**

**检测者： 审核者：**

****

**检测结果详表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **检测的变异类型** | **检测结果** | **丰度** |
| {%tr for row in detail\_mu %} | | | |
| {%tr for val in row.result %} | | | |
| **{% vm %}{{ row.gene }}** | **{% vm %}{{ row.m\_type }}** | {{ val.result }} | {{ val.mu\_af }} |
| {%tr endfor %} | | | |
| {%tr endfor %} | | | |

**注：**1. 基因变异的命名参考HGVS建议规则，拷贝数变异（包括基因扩增和基因缺失）命名参考ISCN规则，人类参考基因组版本为HG19。2.丰度：即变异的丰度，其中碱基替换（SNV/MNV）、小片段插入缺失(indel)的丰度为突变频率，显示为百分比，基因融合的丰度为RNA融合的reads数，显示为多少条，拷贝数变异丰度为检出拷贝数/正常细胞拷贝数，比如8x/2x。3. 本表涉及I、II和III类变异，变异分类根据ASCO和CAP指南[PMID: 27993330]。



# 附录A：检测方法和局限性

**检测方法**

本项目用于检测肿瘤患者经福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）组织标本中靶向治疗相关12个基因的变异，包含12个基因（AKT1、ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、KRAS、MAP2K1、MET、NRAS、PIK3CA、RET、ROS1）突变热点区域的点突变和小片段插入缺失检测，7个基因（ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、KRAS、MET、PIK3CA）的扩增检测，3个基因（ALK、ROS1、RET）的融合检测，以及MET基因的第14外显子跳跃。检测方法采用多重PCR技术建库和新一代测序技术（NGS）测序，测序深度不低于1000x，点突变和小片段插入缺失的检测下限不低于1.0%。

**局限性说明**

1. 本检测对于临床诊断及治疗决策只起到参考和辅助作用，具体的临床诊断和治疗方案的确定需要结合受检测者的全面信息，由临床医生做出综合判断。
2. 本检测的分析和解读均基于已发表的文献、公开的数据库以及专家共识和指南，随着科学研究进步和临床试验的开展，结果的注释有可能发生更新，靶向药物信息，肿瘤免疫药物信息也可能发生变化。
3. 在肿瘤发展或治疗过程中可能出现获得性的基因组变异，此本报告结果只对送检样本负责。
4. 变异检出的敏感性受到送检样本中恶性肿瘤细胞比例的影响。



# 附录B：基因与检测范围

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **基因** | **转录本** | **检测内容** | **变异检测覆盖范围（外显子）\*** |
| AKT1 | NM\_001014432 | 突变/插入/缺失 | 3 |
| ALK | NM\_004304 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异/融合 | 11、21、22、23、24、25、29 |
| BRAF | NM\_004333 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 11、15 |
| EGFR | NM\_005228 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 3、7、12、15、18、19、20、21 |
| ERBB2 | NM\_004448 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 8、17、18、19、20、21、22 |
| KRAS | NM\_033360 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 2、3、4 |
| MAP2K1 | NM\_002755 | 突变/插入/缺失 | 2、3、6 |
| MET | NM\_000245 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异/14号外显子跳跃 | 13、14、16、19 |
| NRAS | NM\_002524 | 突变/插入/缺失 | 2、3、4 |
| PIK3CA | NM\_006218 | 突变/插入/缺失/拷贝数变异 | 2、5、6、8、10、14、19、21 |
| RET | NM\_020975 | 突变/插入/缺失/融合 | 10、11、13、15、16 |
| ROS1 | NM\_002944 | 突变/插入/缺失/融合 | 36、38 |

注：\*部分基因外显子的非热点区域可能未完全覆盖。



# 附录C：基因解读

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因** | **基因功能特点** | **基因与肿瘤的关系** |
| **AKT1** | AKT1基因编码一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶，介导PI3K信号传导途径。有实验表明，缺乏AKT1基因表达的小鼠体重减轻25%，说明ATK1可以传递促进生长的信号，参与控制细胞生长和增殖，抑制细胞凋亡和促进细胞周期进展。 | 小于1-6%的结直肠癌患者中发现有AKT1体细胞突变。而大约1%的非小细胞肺癌有AKT1体细胞突变。有些数据已经显示这个基因的突变会导致细胞性状改变，AKT1 E17K突变会改变配体结合位置从而使激酶不断被活化。此基因突变常见于乳腺癌、结直肠癌和肺癌中。 |
| **ALK** | ALK基因编码产物为间变性淋巴瘤激酶，为酪氨酸激酶受体家族（RTKs）成员，通过磷酸化将细胞表面的信号传递到胞内，参与多种重要细胞程序如细胞生长、增殖和成熟。 | ALK基因异常主要包括基因异位重排、突变和扩增等，常发生在非小细胞肺癌、成神经细胞瘤等患者中。ALK重排占非小细胞肺癌的3-7%。使用克唑替尼治疗非小细胞肺癌之前，应进行ALK重排检测，ALK重排阳性患者，使用克唑替尼收益明显，出现克唑替尼耐药的机制包括耐药突变，如L1196M和G1269A等。 |
| **BRAF** | BRAF基因属于raf/mil家族并编码丝苏氨酸蛋白激酶。此蛋白通过调控MAP激酶或ERKs信号通路影响细胞分裂和变异。Raf激酶是丝苏氨酸激酶的三大家族之一，作为RAS-MAPK信号的级联磷酸化MEK，从而促进细胞有丝分裂。BRAF基因突变在多种恶性肿瘤细胞中都有报道。 | BRAF基因的突变与多种癌症相关，包括结直肠癌、肺腺癌、非小细胞肺癌等。据相关文献报导非小细胞肺癌患者BRAF V600E突变可用维罗非尼和达拉菲尼。大约1-4%的非小细胞肺癌会出现BRAF突变，而且大部分是肺腺癌。BRAF突变更倾向于发生在吸烟者身上。大约8–15%的结直肠癌患者中有BRAF突变。目前有文献支持非小细胞肺癌患者有BRAF V600E对维罗非尼或者达拉菲尼敏感。FDA已经批准了维罗非尼可用于BRAF V600E突变的黑色素瘤患者中，而达拉菲尼对此高度敏感。 |
| **EGFR** | EGFR基因编码表皮生长因子受体蛋白，是表皮生长因子受体（HER）家族成员之一，普遍表达于人体的表皮细胞和基质细胞。细胞表面蛋白可以绑定表皮生长因子，从而使细胞增殖，此基因突变跟肺癌相关。 | 在东亚人群中大约有35%的非小细胞肺癌有EGFR突变。这些突变一般发生在EGFR的18-21外显子，而这些突变中大约有90%是19外显子缺失或者21 外显子L858R点突变。这些突变会增加EGFR激酶的活性，引起下游促生存信号通路的超活化。大约48%肺癌患者中可见EGFR 19 外显子缺失突变。43%的非小细胞肺癌中可见EGFR L858R突变。 EGFR 19 外显子缺失和EGFR L858R突变都对EGFR TKI药物敏感。50%非小细胞肺癌患者且进行过厄洛替尼或者吉非替尼治疗EGFR突变的患者中会发现EGFR T790M突变。有文献支持第三代EGFR TKIs的药物对此耐药位点突变敏感。 |
| **ERBB2** | ERBB2属于表皮生长因子受体家族，又称为表皮生长因子受体2（HER2）。ERBB2与其它EGF受体家族成员结合形成异源二聚体，增强激酶活化和下游通路激活。 | ERBB2基因过表达与卵巢癌、胃癌、肺腺癌、乳腺癌和子宫癌有关。大约2-4%的非小细胞肺癌患者检测到ERBB2突变，最常见的突变是20号外显子的插入。20号外显子插入可以增加HRE2激酶的活化和增强下游通路的信号，从而增加肿瘤细胞的增殖和侵袭性。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **基因** | **基因功能特点** | **基因与肿瘤的关系** |
| **KRAS** | KRAS基因编码RAS家族中的其中一个蛋白，此蛋白在 RAS-RAF-MEK-ERK信号通路中发挥重要作用，KRAS同时位于EGFR信号通路上，参与肿瘤的发生发展。Ras蛋白与GDP/GTP结合然后调控GTP酶的活性，从而控制细胞增殖。当前FDA要求KRAS基因12和13密码子的突变将不能接受西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗。 | 大约有15-25%的肺腺癌患者会出现KRAS突变，这些突变大部分都是12，13和61密码子的错义突变，而且这些突变都会激活KRAS信号通路。而在结直肠癌中，大约36-40%的患者中有肿瘤相关的KRAS突变.KRAS突变型蛋白可促进恶性肿瘤细胞的生长和扩散，并且不受上游EGFR的信号影响，因此对抗EGFR靶向治疗效果差。当KRAS呈激活突变状态并且持续活化，单纯阻断EGFR可能无法影响下游信号通路激活，导致肿瘤持续生长、增殖以及扩散。因此，使用单克隆抗体阻断EGFR对于KRAS野生型的肿瘤会更加有效。 |
| **MAP2K1** | MAP2K1基因属于双重特异性蛋白激酶家族成员，是一种有丝分裂原激活蛋白（MAP）激酶，MAP激酶，是细胞外信号调控激酶（ERKs），通过传导胞外和胞内信号刺激蛋白激酶活性，参与细胞的增殖、分化、基因转录调控等。 | 大约1%的非小细胞肺癌有MAP2K1基因突变，且在肺腺癌中更常见，常见的突变位点是K57N (64%) 和Q56P (19%)。 |
| **MET** | MET基因编码肝细胞生长因子受体（C-Met）,是原癌基因的受体络氨酸激酶，此激酶通过绑定肝细胞生长因子配体可以把信号从胞外基质转到细胞质内，调控细胞的增殖、分散、形态变化和细胞活性。MET基因在肺癌、结肠癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌等组织中均呈现扩增。 | MET非同义突变被报道在非小细胞肺癌和小细胞肺癌。然而，最近也有报导称有些MET突变为胚系变异。癌症组织中MET蛋白的过表达发生在25–75%的非小细胞肺癌并且跟不良预后有关。 |
| **NRAS** | NRAS基因属于RAS基因家庭，在RAS-RAF-MEK-ERK信号通路中有重要作用。致癌基因NRAS突变常见于结直肠癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌、子宫癌黑色素瘤、急性骨髓性白血病等疾病中。 | 1-6%的结直肠癌患者会出现NRAS突变，野生型NRAS、野生型BRAF和野生型KRAS都对EGFR抗体治疗敏感。而且有几个研究声称NRAS突变的患者对西妥昔单抗和帕尼单抗不太敏感。但并不会对无进展生存期和总生存期造成影响。 |
| **PIK3CA** | PIK3CA基因是一种原癌基因，编码产物为3-磷脂酰肌醇激酶，可参与细胞存活和凋亡等多种细胞生理功能的调节。 | 10-30%结直肠癌有PIK3CA突变，但主要发生在磷酸肌醇3-激酶家族（PIK）结构域和磷脂酰肌醇3-/4-激酶两个结构域内，其中最常见突变是发生在9号外显子和20号外显子。 |
| **RET** | RET基因编码一种跨膜的络氨酸蛋白激酶受体，主要行使传递细胞生长和分化信号，参与细胞增殖、迁移和分化的调控，在神经嵴细胞发育过程中起重要作用。 | 约1%的肺癌患者中检测到RET基因融合，特别是肺腺癌患者。驱动蛋白家族基因KIF5B和RET之间形成的融合驱动基因KIF5B-RET可导致RET原癌基因的高表达。 |
| **ROS1** | ROS1基因是编码胰岛素受体家族的一种受体络氨酸激酶。ROS1位于第6号染色体，该基因的重排最早发现于胶质母细胞瘤。ROS1融合基因现在已经被认为是非小细胞肺癌的驱动基因之一。 | 约1%-3%的肺癌患者中能检测到ROS1基因融合，常见于年轻、从未吸烟或轻度吸烟的肺腺癌患者，ROS1基因融合通常不与其他肺癌驱动基因突变（比如EGFR突变，KRAS突变，ALK融合等）同时发生，在非小细胞肺癌中，已经发现多种不同ROS1基因融合形式，包括SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1和SDC4-ROS1等。克唑替尼是FDA和CFDA批准的用于携带ROS1基因变异的非小细胞肺癌靶向药物。 |



# 附录D：样本基因变异的靶向用药信息

样本基因变异的靶向用药信息版本 V4.5

附录说明：

1. 本附录基于《迈景基因肿瘤基因变异临床信息数据库》，对检测结果中有临床药物（靶向药物为主）的II类临床意义的变异提供临床药物信息。若检测结果中没有II类变异，或者II类变异没有相应的临床药物，则不提供相关信息，可忽略此附录。
2. 《迈景基因肿瘤基因变异临床信息数据库》最新更新时间为2019年12月17日。
3. 《迈景基因肿瘤基因变异临床信息数据库》的信息来源于美国食品药品监督管理局（FDA）、美国国家综合癌症网络（NCCN）、欧洲药品管理局（EMA）、欧洲肿瘤医学内科学会（ESMO）以及全球临床试验。
4. 免责声明：在法律范围内，迈景基因对本附录相关或本附录引起的特殊、偶发、间接的损害不承担任何责任。